

THÔNG TIN LUẬN ÁN TIẾN SĨ

Họ và tên NCS: **NGUYỄN QUỐC THÁI**
Đề tài nghiên cứu: **NGHIÊN CỨU KHẢ NĂNG ĐIỀU TRỊ BỆNH ALZHEIMER
CỦA CÁC HỢP CHẤT TIỀM NĂNG DỰA TRÊN MÔ PHỎNG BẰNG MÁY TÍNH**
Chuyên ngành: **VẬT LÝ KỸ THUẬT - VẬT LÝ TÍNH TOÁN**
Mã số chuyên ngành: **62.52.04.01**
Tập thể hướng dẫn: **1. GS, TSKH. MAI XUÂN LÝ
2. PGS, TS. HUỖNH QUANG LINH**

1. Tóm tắt luận án

Bệnh Alzheimer (AD) là một trong những bệnh thần kinh phổ biến. Nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng AD là một quá trình suy giảm liên tục về trí nhớ, ngôn ngữ và các chức năng nhận thức khác. AD là căn bệnh gây chết người đứng hàng thứ 6 ở Mỹ và tổng chi phí cho việc điều trị AD cùng với các bệnh liên quan đến thần kinh ước tính lên tới 226 tỉ USD trong năm 2015. Do đó, nó gây ra gánh nặng rất lớn cho xã hội.

Các nguyên nhân gây ra AD chưa được xác định rõ ràng. Nhìn chung, có thể chia các nguyên nhân gây bệnh AD tiềm năng thành ba nhóm chính: Mất cân bằng tế bào, mất cân bằng gen, và mất cân bằng phân tử. Trong đó, giả thuyết amyloid thuộc loại mất cân bằng phân tử và được ủng hộ nhiều nhất. Giả thuyết amyloid cho rằng AD là căn bệnh liên quan đến quá trình tích tụ ngoại bào quá mức các peptid amyloid beta ($A\beta$) trong não. Peptid amyloid beta được sinh ra từ quá trình kích thích và cắt protein APP (Amyloid Precursor Protein) lần lượt bởi các enzym β -secretase và γ -secretase. Các dạng $A\beta$ phổ biến nhất là $A\beta_{1-40}$ và $A\beta_{1-42}$, gồm tương ứng 40 và 42 amino acid. Bên cạnh đó, về mặt mất cân bằng gen, có nhiều gen gây nguy hiểm, và làm tăng nguy cơ phát triển AD. Chẳng hạn như gen Apolipoprotein E (ApoE), được thể hiện bởi các protein thụ thể nhân, chúng là các thụ thể kích hoạt chất tăng sinh Peroxisome (PPAR: alpha, beta/delta, gamma) và thụ thể X của gan (LXR: alpha, beta). Trong các protein thụ thể nhân, PPAR γ được đánh giá là có khả năng điều chỉnh sự mất cân bằng gen trong mô hình động vật AD. Trong khi đó, LXR α agonist cũng làm giảm sự hình thành $A\beta$ trong mô hình AD của chuột. Vì thế, PPAR γ và LXR α được xem như là một hướng nghiên cứu, cũng như là mục tiêu (target) điều trị AD.

Kết hợp quy tắc Lipinski cùng với mô phỏng phân tử như docking, mô phỏng động lực học phân tử định hướng (SMD) và sử dụng cơ sở dữ liệu PubChem có khoảng 1.4 triệu hợp chất, kết quả sàng lọc được các hợp chất tiềm năng điều trị AD như Hoechst 34580, Hoechst 33342. Để đánh giá, so sánh kết quả với thực nghiệm *in vitro*, trong nghiên cứu này sử dụng phương pháp mô phỏng động lực học với tất cả nguyên tử. Kết quả thu được là năng lượng liên kết tự do của Hoechst 34580, Hoechst 33342 với các dạng sợi A β . Kết quả nhận được phù hợp tốt với giá trị IC50 đo được bằng thực nghiệm *in vitro*.

Ngoài việc sàng lọc các hợp chất tiềm năng nhằm ức chế các sợi A β với một mục tiêu gây AD, trong luận án còn sử dụng phương pháp mô phỏng bằng máy tính để sàng lọc các hợp chất tiềm năng có khả năng ức chế nhiều mục tiêu cùng một lúc. Kết quả nghiên cứu tiên đoán là hai hợp chất: CID 16040294 và CID 9998128 có khả năng ức chế các mục tiêu bao gồm sợi A β , thụ thể kích hoạt chất tăng sinh peroxisome γ , thụ thể retinoic X, α -secretase, β -secretase, và γ -secretase. Kết quả thu được cho năng lượng liên kết tự do phù hợp rất tốt với giá trị IC50 đo được bằng thực nghiệm. Đặc biệt, mô phỏng và thực nghiệm *in vitro* đều khẳng định CID 9998128 có thể ức chế cùng lúc nhiều mục tiêu của AD.

Tóm lại, các thí nghiệm *in silico* và *in vitro* khẳng định rằng Hoechst 34580, Hoechst 33342, CID 16040294 và CID 9998128 là những hợp chất tiềm năng để bào chế thuốc điều trị AD.

Cách đây không lâu Cramer và các cộng sự (Science, 2012, 335, 1503-1506) phát hiện bexarotene có tác dụng tích cực đối với việc điều trị AD trên chuột. Bexarotene làm giảm số lượng mảng A β khoảng 50% trong thời gian 72 giờ. Sau nghiên cứu này, nhiều nhóm trên thế giới đã nghiên cứu đánh giá khả năng điều trị AD của bexarotene, bằng phương pháp thực nghiệm *in vivo* cùng với mô phỏng nhưng kết quả của các nhóm khác nhau nhiều khi trái ngược nhau. Để hiểu rõ cơ chế tương tác của bexarotene với các sợi A β , nghiên cứu đã tiến hành thí nghiệm *in vitro* bằng việc sử dụng phổ huỳnh quang Thioflavin-T và kỹ thuật AFM. Kết hợp với mô phỏng docking và phương pháp MM-PBSA, kết quả chứng minh rằng bexarotene liên kết yếu với các sợi A β . Kết quả này phù hợp với một số kết quả thực nghiệm *in vitro*, và điều này cho thấy rằng bexarotene không thể phá hủy được các sợi A β .

2. Đóng góp khoa học của luận án

✚ Về mặt phương pháp tính toán, phương pháp SMD được đưa vào sơ đồ sàng lọc thuốc tiềm năng đa bước từ các ngân hàng dữ liệu lớn. Sơ đồ mới này cho phép nâng cao tính chính xác và hiệu quả tính toán vì phương pháp SMD nhanh hơn nhưng vẫn đảm bảo độ chính xác cao.

✚ Bằng phương pháp mô phỏng kết hợp với thực nghiệm, sàng lọc được CID 16040294, Hoechst 34580, Hoechst 33342 và CID 9998128 là những thuốc tiềm năng điều trị AD. Đặc biệt CID 9998128 có thể ức chế đa thụ thể.

✚ Làm sáng tỏ cơ chế tương tác bexarotene với sợi A β , chứng minh được rằng bexarotene không thể đảo ngược quá trình tạo sợi nhưng bexarotene có thể làm chậm quá trình sắp xếp sợi A β , giảm quá trình gây thoái hóa não.

Tập thể hướng dẫn

Nghiên cứu sinh

Người hướng dẫn khoa học 1 Người hướng dẫn khoa học 2

GS.TSKH. Mai Xuân Lý

PGS.TS. Huỳnh Quang Linh

Nguyễn Quốc Thái